

特異な環状構造を有する生物活性天然有機化合物の 全合成研究

著者	鳥羽田 宗史
号	47
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	農博第1024号
URL	http://hdl.handle.net/10097/60257

とりはた むねふみ

氏 名（本 籍 地） 鳥羽田 宗 史

学 位 の 種 類 博士（農学）

学 位 記 番 号 農博第 1024 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 23 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 ， 専 攻 東北大学大学院（博士課程）農学研究科生物産業創成科学専攻

論 文 題 目 特異な環状構造を有する生物活性天然有機化合物の全合成研究

博士論文審査委員 （主査）教 授 桑 原 重 文

教 授 宮 澤 陽 夫

教 授 山 下 ま り

論文内容要旨

はじめに

現代の我々の日常には科学技術の発展による産物が数多く存在し、それらはなくてはならないものとなっている。例えば、我々の健康や食生活を支えている医薬品及び農薬などが挙げられる。1928年にA.Flemingが発見したペニシリンが1940年代になって工業化されて以来、医薬品は数え切れない程の人々の命を救ってきた。また、近年の人口増加に伴う食料不足が問題視されているが、継続的に食料生産していくためには人体に影響の少ない農薬の使用が有効と考えられ、化学会社がかぞって開発に力を入れている。そして、この新規医薬・農薬の開発に力を発揮するのが有機合成化学である。現在使用されている医薬及び農薬の多くは有機化学反応によって合成されており、その貢献度は多大なものである。近年では有機金属を用いて直接的に炭素-炭素結合を形成させる様々なカップリング反応が開発され、新規医薬品の創製に応用されている。そのような有用反応の開拓における貢献に対して、鈴木カップリングを開発した鈴木章北海道大学名誉教授及び根岸カップリングを開発した根岸英一パデュエ大学特別教授に今年(2010年)のノーベル化学賞が授与されたことは記憶に新しい。このように有機合成化学は、基礎学問領域としての重要性のみならず、人類の生活水準の向上に直結する研究領域として、21世紀においても重要な役割を担っていくものと考えられる。

本論文では、特異な環状構造を有する生物活性天然有機化合物を対象とした全合成研究を行った。第一章では細胞毒性物質 isishippuric acid A 及び B について、絶対立体配置の決定を視野に入れた全合成を行った。また第二章では、近年、医療の現場で問題となっている多剤耐性菌に対して有効であると考えられる抗生物質 platensimycin の効率的な全合成法の確立を目的として合成研究を行った。

第一章 細胞毒性物質 Isishippuric acid A 及び B の全合成

1-1. 背景

サンゴの一種である *Isis hippuris* に関する研究において Sheu らはこれまでに代謝産物であるステロイド、セスキテルペンを単離、構造決定してきた。そして1999年、新規化合物である isishippuric acid A (1) 及び B (2) を単離し、2004年に各種スペクトルデータにより構造を決定した¹⁾。生理活性としては1については述べられて

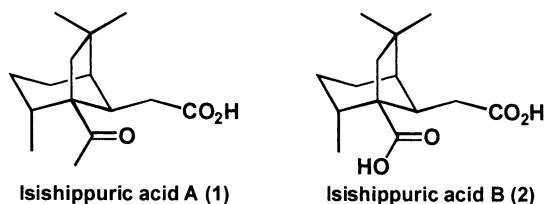
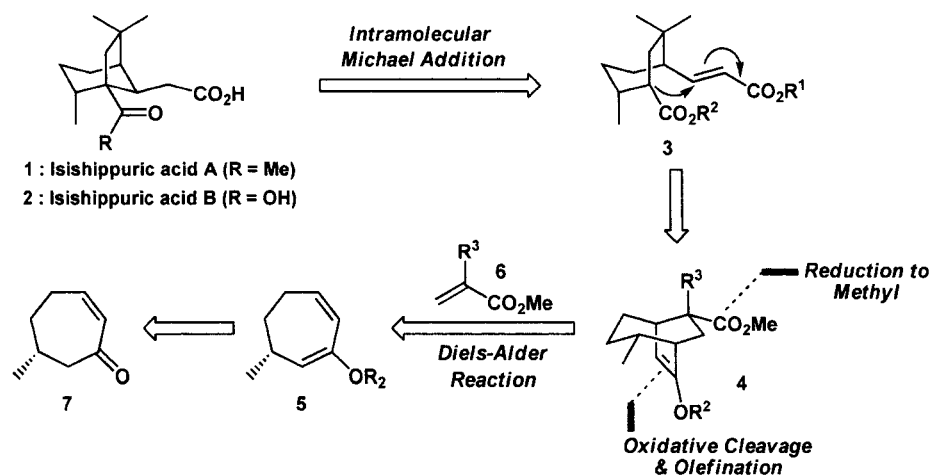


Figure 1. Structure of Isishippuric acids A and B

ないが、2は白血病、肺がん、結腸がんなどのガン細胞に対して強力な細胞毒性を有する($ED_{50} < 0.1 \mu\text{g/ml}$) ことが報告されている。詳しい作用機構はまだわかっていないが2の全合成法を確立することは、その作用機構や実用化に向けた研究に資するものと考えられる。

1-2. Isishippuric acid A 及び B の逆合成解析

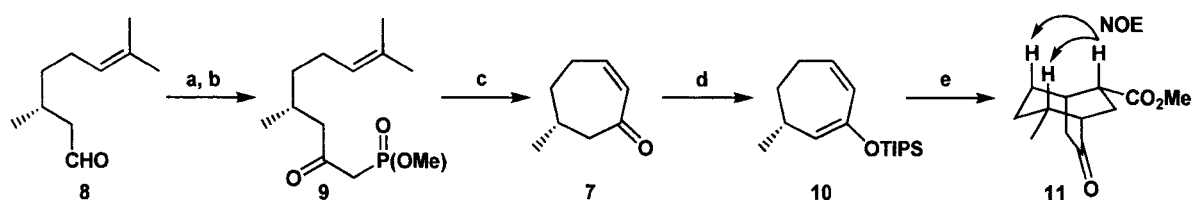
合成計画を Scheme 1 に示した。1及び2は3より分子内 Michael 付加反応によって目的化合物の基本炭素骨格を構築した後に合成できると考え、3は4からエステルの還元、エノールエーテルの酸化的開裂、Wittig 反応による増炭によって変換することとし、4は7員環ジエン5とジエノフィル6との立体選択的な Diels-Alder 反応によって得られると考えた。また、5は既知のエノン7から位置選択的なエノールエーテル化によって調製することとした。



Scheme 1. Synthetic Plan for Isishippuric acids A & B

1-3. ビシクロ[3.2.2]ノナン骨格の構築

エノン7は文献既知化合物であるが、これまでの合成法ではコストや工程数がかかりすぎるため、新たな合成法を開発することとした(Scheme 2)。即ち、出発原料の(*R*)シトロネラルに対してリチオ化したジメチルメチルホスホン酸を求核攻撃させ、生じたヒドロキシ基をJones酸化することでβ-ケトホスホン酸エステル9を得た。9に対してオゾン分解に付し、1ポットでLiCl、DBUで処理すると分子内Honer-Wadsworth-Emmons反応が進行し、既存の合成法よりも短工程かつ高収率で7を調製することができた。続いて位置選択的にトリイソプロピルシリルエーテル化することでジエン10を調製した。10に対するDiels-Alder反応は、反応条件を種々検討した結果、ジエノフィルにアクリル酸メチル、ルイス酸にエチルアルミニウムジクロリドを用いると−78℃で円滑に進行し、トリイソプロピルシリル基が外れた11を単一異性体として与えることが分かった。NOE実験により決定した11の立体化学は、アクリル酸メチルが10のメチル基とは反対側の面から、エンド付加したことを意味している。



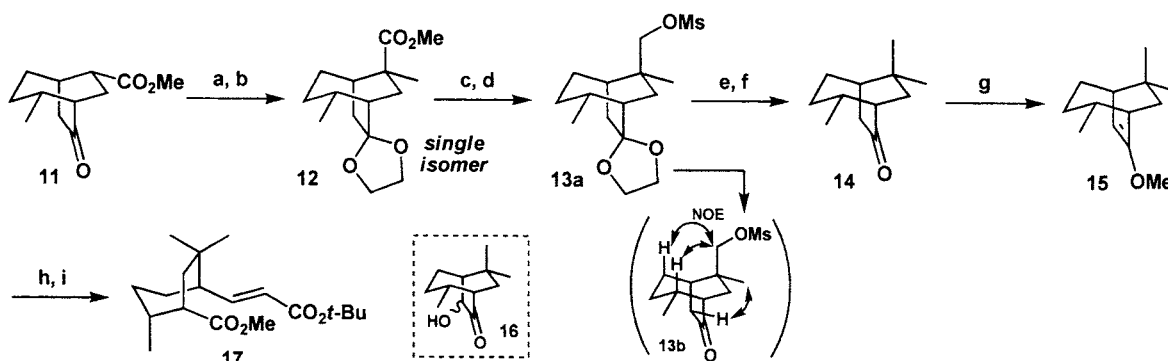
Scheme 2. Construction of Bicyclo[3.2.2]nonane Skeleton

Reagents and Conditions; a) *n*-BuLi, MeP(O)(OMe)₂, −78 to 0°C; b) Jones oxidn, 0°C, 72% (2 steps); c) O₃, Me₂S, CH₂Cl₂, −78°C then LiCl, DBU, Et₂O, rt, 77%; d) LDA, TIPSCl, THF, HMPA, −78°C to 0°C; e) methyl acrylate, EtAlCl₂, CH₂Cl₂, −78°C, 70% (2 steps)

1-4. 分子内 Michael 付加反応前駆体 17 の調製

11のケトンをアセタールで保護した後、エステルのα位をメチル化することにより12を単一異性体として得た(Scheme 3)。次に12のエステル部位をLAHによって還元してアルコールとした後、メシル化して13aとした(12の立体化学は13aの脱保護体である13bに対するNOE実験に基づき、この時点

で決定した)。メシル化体 **13a** に対しヨウ化ナトリウム、亜鉛、溶媒に HMPA²⁾を用いることでメシルオキシ基を還元的に除去した後、塩酸処理によってアセタールを脱保護することで高収率で **14** を合成した。**14** をメチルエノールエーテルへと変換した後オゾン分解に供したところ、塩化メチレン溶媒では副生物であるヒドロキシケトン **16** が多量に生成してきた。そこで溶媒をメタノールに替えたところ望むアルデヒドが得られ、続いて Wittig 反応で側鎖を延長することで環化前駆体 **17** を調製した。

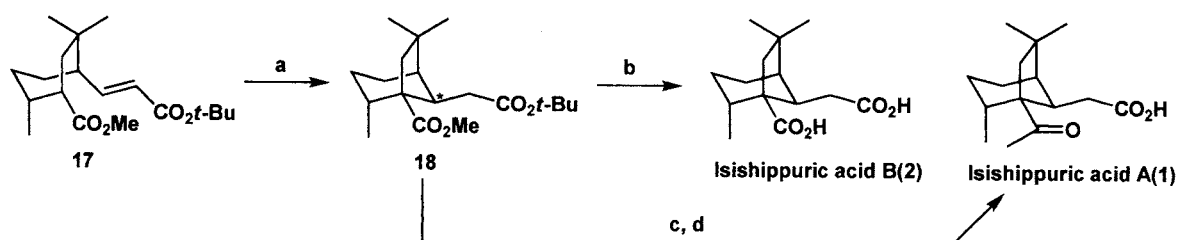


Scheme 3. Preparation of Cyclization Precursor **17**

Reagents and Conditions; a) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, TsOH, toluene, reflux, 91%; b) LDA, MeI, THF/HMPA, -78 to 0°C ; c) LAH, THF, 0°C ; d) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; e) NaI, Zn, HMPA, 110°C ; f) 1N HCl aq., acetone, 84% (5 steps); g) NaHMDS, Me_2SO_4 , DMF/HMPA, 0°C ; h) O_3 , Py, MeOH then Me_2S , -78°C to rt; i) $\text{PhP}=\text{CHCO}_2t\text{-Bu}$, toluene, 60°C , 50% (3 steps)

1-5. Isishippuric acid A 及び B の全合成

得られた **17** の分子内 Michael 付加反応を行うべく種々条件検討したところ、塩基として LHMDS を用いるとともに、添加材として HMPA を加えることで反応が進行し、側鎖が望む立体化学を有する環化体 **18** を得ることができた (Scheme 4)。 **18** を共通中間体として、isishippuric acid A 及び B への合成を進めた。まずジエステル **18** に対してジカルボン酸 **2** への変換を試みたが、メチルエステル部位は TFA や水酸化ナトリウム水溶液に対して不活性であった。しかし、塩基に $t\text{BuOK}$ を用い、化学量論量の水を添加することで³⁾ **18** の両エステルの加水分解反応を同時に進行させることに成功し、isishippuric acid B の全合成を達成した⁴⁾。また **18** の $t\text{Bu}$ 基を TFA によって除去した後、THF と HMPA の混合溶媒中でメチルリチウムで処理することでメチルエステル部位をメチルケトンへと変換し、isishippuric acid A の全合成を達成した⁵⁾。合成した isishippuric acid A 及び B の各種スペクトルデータは天然物と完全に一致した。また、旋光度のデータも天然物と良い一致を示したことから、両天然物の絶対立体配置が Scheme 4 に示した通りであることを決定することができた。



Scheme 4. Completion of the Total Synthesis of Isishippuric Acids A & B

Reagents and Conditions; a) LHMDS, HMPA, THF, 0°C , 81% (dr = 2.3 : 1); b) $\text{KO}t\text{-Bu}$, H_2O , THF, 50°C , 85%; c) TFA, CH_2Cl_2 , quant.; d) MeLi, THF, HMPA, -78 to -30°C , 42% (70% brsm)

第二章 抗生物質 platensimycin の全合成研究

1-1. 背景

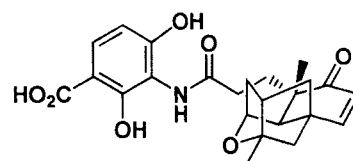
近年、医療の現場において多剤耐性菌が大きな問題となっている。最後の砦と言われたバンコマイシンにも耐性菌が現れ、耐性菌が出現しにくい新たな作用機序を有する抗生物質が切望されている。2006年、メルク社の Wang らはアフリカの土壤中に生息する放線菌

Streptomyces platensis の培養液より抗菌活性物質 platensimycin (19) を単離・構造決定した (Figure 2)⁶⁾。前例のない4環性コア部分構造と芳香環部分がアミド結合によって連結した 19 の構造は、有機合成化学的に極めてチャレンジングな合成標的と言える。また、

platensimycin は脂肪酸合成経路の阻害という細菌ではそれまであ

まり注目されてこなかった作用機序を狙って発見されたため、従来の細胞壁、タンパク質もしくはDNA合成阻害を目的とした抗生剤とは異なり、耐性菌が出現しにくいのではないかと考えられている。さらに近年問題となっている MRSA や VRE といった薬剤耐性菌にも活性を示し、哺乳類に対しては極めて低毒性なことから、感染症対策の切り札として期待されている。

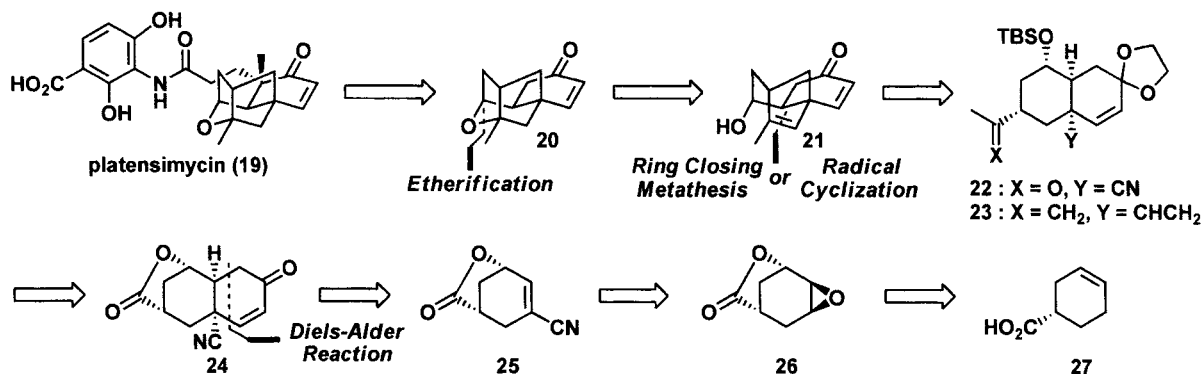
19 の極めて特徴的な構造と魅力的な活性は世界中の科学者の注目を集め、これまでに多くの有機合成化学者が platensimycin の全合成に挑み、数々の合成法が報告されている。それにもかかわらず各工程での立体選択性や位置選択性及びコア部分と芳香環部分の連結法には多くの問題点が残されている。著者は、そのような問題点を克服した効率的かつ高立体選択的な platensimycin の合成法を確立すべく研究に着手した。



platensimycin (19)
Figure 2.

2-2. platensimycin の逆合成解析

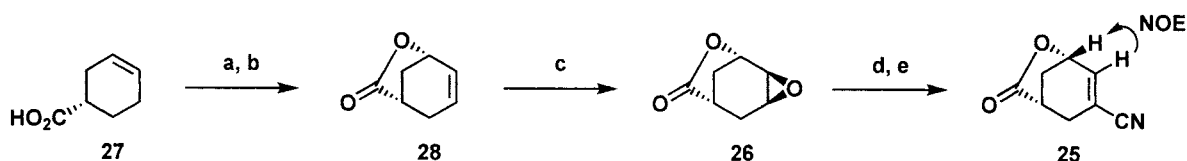
Platensimycin を合成するにあたり、まず全合成への重要中間体と考えられるコア部分 20 の合成に取り組むこととした。合成計画を Scheme 5 に示した。コア部分 20 は 21 から分子内エーテル環化によって合成できると考え、21 は 22 からラジカル環化もしくは 23 から閉環メタセシス反応によって得ることとした。22 及び 23 は3環性エノン 24 から数工程の変換によって調製できると考え、24 は不飽和ニトリル 25 をジエノフィルとした Diels-Alder 反応によって合成することとした。25 は既知のエポキシラクトン 26 に対してニトリルアニオンによる位置選択的なエポキシドの開環を経て得られると考えた。26 はカルボン酸 27 から既知の方法により調製できる。



Scheme 5. Retrosynthetic Analysis of Platensimycin (19)

2-3. ジエノフィル 25 の調製

既知の方法⁷⁾に従いカルボン酸 **27** からヨードラクトン化、脱離、mCPBA によるエポキシ化を経てエポキシラクトン **26** を調製した(Scheme 6)。次に **26** に対して立体電子効果を利用したエポキシドの位置選択的な開環を検討した。通常の実験条件下で永田試薬(Et₂AlCN)を作用させる方法やシアン化カリウム、シアン化トリメチルシリルを用いた反応では低収率であったが、配位性の溶媒である DME 中で永田試薬を用いること望むでシアノヒドリンが主生成物として得られることを見出した。生じたヒドロキシ基のメシル化と脱離反応をワンポットで行い、 α, β -不飽和ニトリル **25** を合成することができた。シアノヒドリンが位置選択的に生成したことは **25** の NOE 実験により確認した。

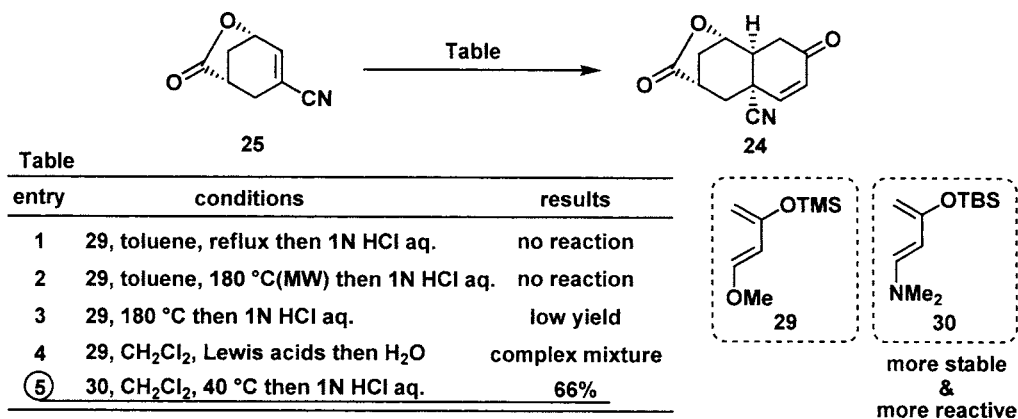


Scheme 6. Preparation of Dienophile 25

Reagents and Conditions; a) I₂, NaI, NaHCO₃, THF, H₂O, rt; b) DBU, toluene, reflux, 80% (2 steps); c) mCPBA, BHT, CH₂Cl₂, reflux, 87%; d) Et₂AlCN, DME, rt; e) Ms₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 50% (2 steps)

2-4. Diels-Alder 反応の検討

得られたジエノフィル **25** に対して Diels-Alder 反応の検討を行った(Scheme 7)。まずは Danishefsky ジエン **29** を用いて条件を検討したところ反応が進行しない、もしくは低収率という結果を与えるのみであった。しかし、Rawal らが開発した高反応性ジエン **30**⁸⁾を用いると穏やかな条件(CH₂Cl₂、40°C)で Diels-Alder 反応が進行し、**24** を単一異性体として得ることができた。

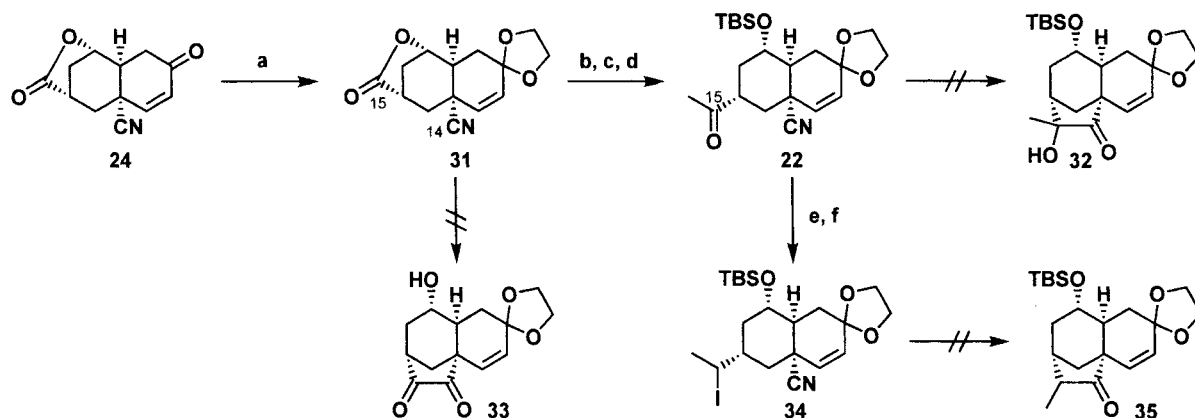


Scheme 7. Examination of Diels-Alder reaction

2-5. 分子内ラジカル環化を経由する platensimycin コア部分の合成の検討

エノン **24** が得られたのでまずは分子内ラジカル環化に向けて種々の変換を行った(Scheme 8)。即ち、**24** のエノン部位のカルボニル基を野依法⁹⁾によってアセタールで保護することで **31** とした。次にラクトン部位を Weinreb アミドとして開環し、生じたヒドロキシ基を TBS 基で保護をした後、MeMgCl を用いてアミド部分を変換し、メチルケトン **22** へと良好な収率で導いた。得られた **22** に対して還元的ラジ

カル環化の反応条件を種々検討したが、反応系が複雑化するのみであり **32** を得ることはできなかった。また、**31** から Na-Naph などの還元剤を用いて **33** へ、もしくは **22** からヨウ化物 **34** へと誘導した後に **35** へとそれぞれラジカル環化を試みたが環化体を得ることはできなかった。そこでもう一つのルートで



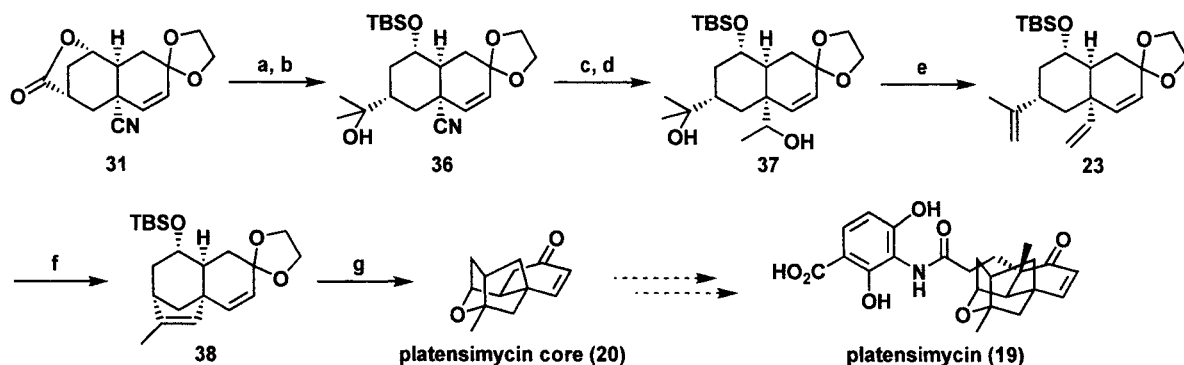
Scheme 8. Examination of Intramolecular Radical Cyclization

Reagents and Conditions; a) $(\text{TMSOCH}_2)_2$, TMSOTf, CH_2Cl_2 , -78 to 0°C , 94%; b) $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, $i\text{-PrMgCl}$, THF, -30 to 0°C ; c) TBSCl, Im, CH_2Cl_2 , rt, 95% (2 steps); d) MeMgCl , THF, -30 to 0°C , 99%; e) NaBH_4 , MeOH, 0°C , quant.; f) I_2 , PPh_3 , Im, CH_2Cl_2 , 0°C to rt 96%

ある閉環メタセシス反応を用いるルートを検討することとした。

2-6. 閉環メタセシス反応を経由する platensimycin コア部分の合成

31 に対して MeMgCl を用いてラクトン部位を開環し、生じた 2 級アルコールを選択的に TBS で保護することで **36** とした (Scheme 9)。次に反応性の乏しいニトリルの変換について種々検討した結果、Red-Al を用いてアルデヒドへと還元した後に MeMgCl によってジオール **37** へ導くことができた。続いて Martin sulfurane¹⁰⁾ を用いることで 2 級アルコールと 3 級アルコールの脱水を同時に行い、環化前駆体である **23** を調製した (3 級アルコールの脱水は位置選択的に進行した)。得られた **23** から Grubbs 第二世代触媒¹¹⁾ を用いた閉環メタセシス反応によって環化体 **38** を得ることができた。**38** を塩酸で処理すると、アセタールと TBS 基の除去及び分子内エーテル環化が一挙に進行し、platensimycin コア部分 **20** の合成に成功した。**20** から **19** への変換は既知であるので¹²⁾、本研究は platensimycin の形式合成を達成したことに相当する。



Scheme 9. Synthesis of Platensimycin Core 43

Reagents and Conditions; a) MeMgCl , THF/HMPA (4:1), 0°C ; b) TBSOTf, 2,6-lut, CH_2Cl_2 , -78°C , 71% (2 steps); c) Red-Al, toluene, 0°C to rt, 53%; d) MeMgCl , THF/HMPA (4:1), 0°C , 60~70%; e) Martin sulfurane, toluene, 0°C , 74%; f) Grubbs 2nd, CH_2Cl_2 , reflux, 10~20% (not optimized); g) 1N HCl aq., THF, rt, ca. 80%

おわりに

本博士論文では、特異な環状構造を有する生物活性天然有機化合物を対象とした全合成研究を展開した。

第一章では細胞毒性物質 **isishippuric acid A** 及び **B** について、世界初の全合成を達成するとともに単離の段階では未決定であった絶対立体配置を確定することができた。

第二章では、細菌の脂肪酸合成経路を阻害するという珍しい作用機序を有し、多剤耐性菌にも有効であると考えられている抗生物質 **platensimycin** の合成研究を行った。鍵反応である Diels-Alder 反応が高立体選択的に進行したことによって、**platensimycin** コア部分を完全なる立体選択性で合成することができた。今後は、芳香環部位の効率的な新規連結法を開発することにより **platensimycin** の効率的全合成を完成させたい。

謝辞

第一章において国立 Sun Yat-Sen 大学 Sheu 教授より **isishippuric acid A** 及び **B** の NMR スペクトルをご供与いただいた。ここに深く感謝申し上げる。

引用文献

- 1) Sheu, J.-H.; Chao, C.-H.; Wang, G.-H.; Hung, K.-C.; Duh, C.-Y.; Chiang, M. Y.; Wu, Y.-C.; Wu, C.-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6413-6416.
- 2) Lee, H.-J.; Ravn, M. M.; Coates, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6155-6167.
- 3) Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918-920.
- 4) Torihata, M.; Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2557-2559.
- 5) Torihata, M.; Kuwahara, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 1628-1629.
- 6) a) Wang, J.; Soisson, S. M.; Young, K.; Shoop, W.; Kodali, S.; Galgoci, A.; Painter, R.; Parthasarathy, G.; Tang, Y. S.; Cummings, R.; Ha, S.; Dorso, K.; Motyl, M.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J.; Herath, K.; Zhang, C.; Hernandez, L.; Allocco, J.; Basilio, A.; Tormo, J. R.; Genilloud, O.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Colwell, L.; Lee, S. H.; Michael, B.; Felcetto, T.; Gill, C.; Silver, L. L.; Hermes, J. D.; Bartizal, K.; Barrett, J.; Schmatz, D.; Becker, J. W.; Cully, D.; Singh, S. B. *Nature* **2006**, *441*, 358-361; b) Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Ondeyka, J. G.; Herath, K. B.; Zhang, C.; Zink, D. L.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Basilio, A.; Genilloud, O.; Diez, M. T.; Vicente, F.; Pelaez, F.; Young, K.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11916-11920.
- 7) Askin, D.; Angst, C.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 622-635.
- 8) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252-5253.
- 9) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899-3910.
- 10) Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003-5010.
- 11) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. H.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- 12) Nicolaou, K. C.; Li, Ang.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086-7090.

原著論文

- Torihata, M.; Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2557-2559.
- Torihata, M.; Kuwahara, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 1628-1629.

論文審査結果要旨

本論文は、特異な環状構造を有する生物活性天然有機化合物の全合成に関する研究であり、二章よりなる。

第一章では、サンゴの一種 *Isis hippuris* によって生産され、強力な細胞毒性と新規な炭素骨格 (4,5-secoquadrane 型骨格) を有する isishippuric acid A 及び B の光学活性体の全合成について述べている。まず、市販の (*R*)-シトロネラルールから 4 工程で位置選択的に調製したシクロヘプタジエン誘導体とアクリル酸メチルを高立体選択的な Diels-Alder 反応を用いて付加環化させることにより bicyclo[3.2.2]nonane 骨格を構築後、メチル基の導入、エノールエーテル化、エノール部位のオゾン分解、Wittig 反応等を経て、環化前駆体を調製している。環化前駆体の閉環による 4,5-seco-6-norquadrane 骨格への変換は、用いる塩基と溶媒を種々検討することにより達成され、得られた閉環生成物の 2 つのエステル基を加水分解することにより、isishippuric acid B の全合成に成功している。また、閉環生成物から 2 工程で、4,5-secoquadrane 骨格を有する isishippuric acid A を得る合成経路も確立している。

第二章では、放線菌 *Streptomyces platensis* によって生産され、細菌の脂肪酸生合成を特異的に阻害することにより、強力な抗菌作用を発揮する抗生物質 platensimycin の全合成研究について述べている。光学活性体が容易に入手可能な 3-cyclohexene-1-carboxylic acid を原料とし、ヨードラクトン化、エポキシ化、永田法によるエポキシドの CN による開環等の変換を経て α,β -不飽和ニトリルを調製し、Rawal 型ジエンとの Diels-Alder 付加環化反応に付すことにより、完全な立体選択性で、デカリンラクトン型重要中間体の調製に成功している。付加環化生成物の platensimycin コア構造への変換は、様々な方法論を検討した結果、環化生成物から 5 工程で得られる 1,6-ジエン構造体を Grubbs-II 触媒を用いる閉環メタセシス反応に付すことで達成できることを見出し、その後の脱保護と塩酸によるエーテル環形成により platensimycin コア構造に到達している。コア構造体は platensimycin に変換できることが知られているため、本研究は platensimycin の形式全合成に相当する。

本合成研究には合成経路の各所に有機合成化学上重要な新知見・新手法が含まれており、isishippuric acid A 及び B については世界初の全合成の達成であること、platensimycin については、従来の合成法では成し得なかった完全な立体選択性を実現していること等、有機化学・天然物化学分野に対する寄与は極めて大きい。よって、審査委員一同は、本論文が博士の学位に値する研究であると判断した。